

# Handreiking

## Auto-immuun blaarziekten pemphigus, pemfigoïd en dermatitis herpetiformis

Datum: 25 juni 2026

Versie:1

Auteurs: *M. Bolling, J. Damman, G. Diercks, M. van Doorn, R. van Doorn, A. Gostynski, B. Horváth, A. Lamberts, J. Meijer, J. Bremer, A. Vissink, J. Wachters, R. Wijdh, R. Stoutenbeek, F. Dikkers, J. Duipmans*

Correspondentie: [secretariaat@nvdv.nl](mailto:secretariaat@nvdv.nl)

# Inhoudsopgave

<b>Inhoudsopgave</b> .....	<b>2</b>
<b>Samenstelling werkgroep</b> .....	<b>5</b>
<b>Afkortingenlijst</b> .....	<b>6</b>
<b>Inleiding</b> .....	<b>7</b>
<i>Inleiding onderwerp</i> .....	7
<i>Organisatie van zorg</i> .....	7
<i>Samenstelling van de werkgroep</i> .....	7
<i>Doelstelling en doelgroep</i> .....	7
<i>Werkwijze</i> .....	7
<b>Pemphigus</b> .....	<b>8</b>
<i>Introductie</i> .....	8
<i>Epidemiologie</i> .....	8
<i>Pathogenese en kliniek</i> .....	8
<i>Oculaire betrokkenheid pemphigus vulgaris</i> .....	9
<i>KNO betrokkenheid pemphigus vulgaris</i> .....	9
<i>Diagnostiek</i> .....	9
<i>Behandeling</i> .....	9
<i>Overige aandachtspunten behandeling pemphigus</i> .....	11
<i>Aanbevelingen</i> .....	12
<b>Pemfigoïd</b> .....	<b>13</b>
<b>Bulleus pemfigoïd</b> .....	<b>13</b>
<i>Introductie</i> .....	13
<i>Epidemiologie</i> .....	13
<i>Kliniek</i> .....	13
<i>Diagnostiek</i> .....	14
<i>Behandeling</i> .....	14
<i>Organisatie van zorg</i> .....	15
<i>Aanbevelingen</i> .....	16
<b>Nonbulleus pemfigoïd</b> .....	<b>17</b>
<i>Introductie</i> .....	17
<i>Epidemiologie</i> .....	17

<i>Kliniek</i> .....	17
<i>Diagnostiek</i> .....	17
<i>Behandeling</i> .....	17
<i>Aanbevelingen</i> .....	18
<b>Slijmvliespemfigoïd</b> .....	<b>19</b>
<i>Introductie</i> .....	19
<i>Epidemiologie</i> .....	19
<i>Kliniek</i> .....	19
<i>Oculaire betrokkenheid MMP</i> .....	19
<i>KNO betrokkenheid MMP</i> .....	20
<i>Diagnostiek</i> .....	20
<i>Behandeling</i> .....	21
<i>Organisatie van zorg</i> .....	21
<i>Aanbevelingen</i> .....	22
<b>Dermatitis herpetiformis</b> .....	<b>23</b>
<i>Introductie</i> .....	23
<i>Epidemiologie</i> .....	23
<i>Kliniek</i> .....	23
<i>Diagnostiek</i> .....	23
<i>Diagnostiek coeliakie, malabsorptie en comorbiditeiten</i> .....	24
<i>Behandeling</i> .....	24
<i>Organisatie van zorg</i> .....	25
<i>Aanbevelingen</i> .....	25
<b>Adviezen zorg voor huid en slijmvliezen</b> .....	<b>26</b>
<i>Algemene adviezen mondverzorging bij auto-immuun blaarziekten</i> .....	26
<i>Algemene adviezen wondverzorging bij auto-immuun blaarziekten</i> .....	26
<i>Organisatie van zorg</i> .....	27
<b>Bijlagen</b> .....	<b>31</b>



## Samenstelling werkgroep

Werkgroeplid	Affiliatie en vereniging
Mw. dr. Marieke Bolling, dermatoloog	UMC Groningen, NVDV
Dhr. dr. Jeffrey Damman, patholoog	Erasmus MC, NVP
Dhr. dr. Gilles Diercks, patholoog	UMC Groningen, NVP
Dhr. dr. Martijn van Doorn, dermatoloog	Erasmus MC, NVDV
Dhr. dr. Remco van Doorn, dermatoloog	Leids UMC, NVDV
Dhr. dr. Antoni Gostynski, dermatoloog	Maastricht UMC, NVDV
Mw. prof. dr. Barbara Horváth, dermatoloog	UMC Groningen, NVDV
Mw. dr. Aniek Lamberts, dermatoloog i.o.	UMC Groningen, NVDV
Dhr. dr. Joost Meijer, dermatoloog	UMC Groningen, NVDV
Dhr. dr. Jeroen Bremer, biotechnoloog	UMC Groningen
Dhr. prof. dr. (em) Arjan Vissink, kaakchirurg	UMC Groningen
Dhr. dr. Jasper Wachters, KNO-arts	UMC Groningen
Dhr. dr. Robert Wijdh, oogarts	UMC Groningen
Dhr. dr. Remco Stoutenbeek, oogarts	UMC Groningen
Dhr. prof. dr. (em) Freek Dijkers, KNO-arts	Amsterdam UMC
Mevr. J. Duipmans, VS dermatologie	UMC Groningen, VS

## Afkortingenlijst

<b>BMZ</b>	Basaalmembraanzone
<b>BP</b>	Bulleus pemfigoïd
<b>DIF</b>	Directe immuunfluorescentie
<b>DH</b>	Dermatitis herpetiformis
<b>IIF</b>	Indirecte immuunfluorescentie
<b>LAD</b>	Lineaire IgA ziekte
<b>MMP</b>	Mucous membrane pemphigoid / slijmvliespemfigoïd
<b>NVDV</b>	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
<b>NVDP</b>	Nederlandse Vereniging voor Dermatopathologie
<b>PV</b>	Pemphigus vulgaris
<b>PF</b>	Pemphigus foliaceus

## Inleiding

### Inleiding onderwerp

Auto-immuun blaarziekten (AIBD) zijn relatief zeldzame mucocutane aandoeningen met een significante morbiditeit. Met huidige immuunsuppressieve therapieën is de uitkomst voor patiënten verbeterd en is het mogelijk om voor deze chronische auto-immuun aandoeningen een langdurig remissie als doel te stellen. In het geval van pemphigus vulgaris is tegenwoordig therapie met anti-CD20 monoklonale antilichamen (rituximab) al in een vroegtijdig stadium van de ziekte geïndiceerd. Deze handreiking tracht een overzicht te geven voor klinici voor de (vroegtijdige) herkenning van het spectrum van AIBD, de meest recente ontwikkelingen in diagnostiek en therapie en daarnaast adviezen te geven ten aanzien van organisatie van zorg, verzorging van huid en mucosa en wanneer een patiënt met AIBD te verwijzen.

### Organisatie van zorg

Vanwege mogelijk complexe multi-problematiek bij patiënten met AIBD is in deze handreiking advies opgenomen ten aanzien van organisatie van zorg. Vanwege de relatieve zeldzaamheid en mogelijke ernst van specifieke AIBD wordt optimale zorg geadviseerd in een academisch centrum of in het landelijke expertisecentrum waar expertise, diagnostiek en behandel mogelijkheden aanwezig zijn conform de huidige Europese richtlijnen. Er wordt ook geadviseerd om patiënten met pemphigus of meer zeldzame vormen van pemfigoïd (andere vormen dan bulleus en nonbulleus pemfigoïd), slijmvliespemfigoïd, zwangeren en kinderen met AIBD te verwijzen naar een academisch ziekenhuis of landelijk expertisecentrum. Naast een verwijzing kan vanuit het UMCG ook advies op afstand gegeven worden door middel van een expertiseconsult.

### Samenstelling van de werkgroep

De handreiking is ontwikkeld door de werkgroep Auto-immuun Blaarziekten vanuit de domeingroep Inflammatoire Dermatosen van de NVDV. Alle leden van deze werkgroep, bestaande uit dermatologen, pathologen en biochemici, zijn betrokken bij de samenstelling van deze handreiking, met een bijdrage van specialisten op het gebied van mondheelkunde, KNO en oogheelkunde. Geen enkel lid van de werkgroep ontving gunsten die de totstandkoming hebben beïnvloed.

### Doelstelling en doelgroep

Het doel van de handreiking is het bieden van een praktische handleiding voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met auto-immuun blaarziekten ten behoeve van dermatologen, pathologen, tandartsen/kaakchirurgen, kno-artsen en oogartsen.

### Werkwijze

De handreiking is opgesteld door de werkgroep leden op basis van de meest recente Europese richtlijnen en expert opinion.

# Pemphigus

## Introductie

Pemphigus bestaat uit een groep zeldzame en ernstige auto-immuun blaarziekten die gekenmerkt worden door intra-epidermale blaarvorming. De meest voorkomende subtypen (90-95%) zijn pemphigus vulgaris (PV) met een mucosale vorm en mucocutane vorm, en pemphigus foliaceus (PF). Daarnaast zijn er nog de zeldzamere vormen pemphigus erythematosus, pemphigus vegetans, IgA-pemphigus en paraneoplastische pemphigus.(1) Pemphigus wordt veroorzaakt door auto-reactieve B-cellen welke veelal IgG autoantilichamen produceren tegen de desmosomale eiwitten desmogleine 1 (DSG1) en desmogleine 3 (DSG3) die belangrijk zijn voor de intercellulaire adhesie in de epidermis. In zeldzame gevallen zijn autoantilichamen gericht tegen desmocolline 1 en desmocolline 3, andere plakines en A2ML1. (2)

## Epidemiologie

Pemphigus is zeldzaam. De incidentie wordt geschat op 0,2 per 100.000 per jaar in Europa, hetgeen betekent dat er jaarlijks in Nederland tussen de 35 en 40 nieuwe pemphigus patiënten gediagnosticeerd worden. PV is hierbij de meest voorkomende pemphigus variant. De gemiddelde leeftijd van ontstaan is 40-50 jaar, maar het kan op elke leeftijd voorkomen, ook de kinderleeftijd. De incidentie ligt beduidend hoger in de Joodse populatie en bij personen met een mediterrane afkomst, en er bestaat een endemische variant van PF in Zuid-Amerika. (2)

## Pathogenese en kliniek

Bij PV kunnen de antilichamen gericht zijn tegen DSG3, met in dat geval alleen mucosale afwijkingen. Het mondslijmvlies is dan het meest frequent aangedaan, maar potentieel kunnen alle slijmvliesen betrokken zijn inclusief de oesophagus. Antilichamen kunnen ook gericht zijn tegen DSG1 én DSG3 met zowel mucosale erosies en blaren alsook slappe blaren en erosies op de huid, waarbij de hoofdhuid en de bovenzijde van de romp veelal het meest betrokken zijn. Typisch voor pemphigus is het teken van Nikolsky waarbij door druk op aangedane rode huid en klinisch niet aangedane huid de huid afschuifbaar is tot een erosie. Mucocutane PV is een ernstige en potentieel levensbedreigende aandoening waarbij ernstige eiwit-, vocht- en electrolytenverliezen kunnen optreden. Door verlies van de barrièrefunctie van de huid is er een verhoogd risico op infecties en sepsis, zeker in combinatie met de benodigde stevige immuunsuppressie. Bij PF zijn IgG antilichamen gericht tegen alleen DSG1 en is ook alleen de huid aangedaan en niet de slijmvliesen. De huidafwijkingen bij PF bestaan uit erosies en crustae met een bladerdeeg-aspect waarbij ook hier met name vooral de hoofdhuid en de bovenzijde van de romp aangedaan is. PF wordt nogal eens verward met seborrhoïsch eczeem en uitgebreide actinische schade. Voor de inschatting van de ernst van pemphigus bij de individuele patiënt wordt gebruik gemaakt van het scoringssysteem PDAI.(3) Dit dient bij elke patiënt bij baseline en follow-up afgenomen te worden.

De zeldzame pemphigus vorm paraneoplastische pemphigus (PNP) wordt klinisch gekenmerkt door een progressieve en ernstige stomatitis met betrokkenheid van tong en lippen met soms op de huid lichenoïde afwijkingen en hyperkeratosen op handen en voeten (palmair en op strekzijde vingers). Bij meer dan 90% van de patiënten is er sprake van een actieve onderliggende maligniteit, voornamelijk hematologische maligniteiten. Naast de huid en slijmvliesen is dit een

multi-orgaan syndroom met hoge mortaliteit, voornamelijk door pulmonale betrokkenheid in de vorm van bronchiolitis obliterans.(4) Voor de zeldzamere pemphigus varianten verwijzen we naar het boek 'Autoimmune Bullous Diseases' van de afdeling Dermatologie UMCG, zoals PV varianten IgA pemphigus, pemphigus vegetans en PF variant pemphigus erythematosus.(1)

### Oculaire betrokkenheid pemphigus vulgaris

Oculaire betrokkenheid bij pemphigus vulgaris is zeer zeldzaam en wordt vaak voorafgegaan door huid- of slijmvlies afwijkingen elders in het lichaam.(Broussard 2016, Dart 2016)) De meest voorkomende oogheelkundige klachten bij pemphigus vulgaris zijn tranenvloed, conjunctivale roodheid, pijn, fotofobie en irritatie. De oogheelkundige afwijkingen bij pemphigus vulgaris kunnen bilateraal zijn en zonder verlittekening of bedreiging van de visus.

### KNO betrokkenheid pemphigus vulgaris

Omdat bij PV het mondslijmvlies het meest frequent aangedane slijmvlies is, maar potentieel alle slijmvliezen aangedaan zijn, dient KNO-onderzoek dan ook inspectie van alle potentieel aangedane slijmvliezen te omvatten, inclusief nasopharyngoscopie en (video-)laryngoscopie. Het gebruik van de video tijdens laryngoscopie heeft voorkeur wegens de mogelijkheid het slijmvlies, ook bij kort onderzoek, toch nauwgezet te kunnen inspecteren en zo nodig te vergelijken met voorgaand onderzoek.

### Diagnostiek

De gouden standaard voor de diagnostiek van pemphigus is een biopt voor directe immunofluorescentie microscopie (DIF) waarbij IgG (en/of IgA en complement) intra-epidermaal langs de keratinocyten wordt gezien: het zogenaamde honingraat patroon of extracellulaire substantie (ECS) patroon. De sensitiviteit en specificiteit hiervan bedragen >90% en met een positief DIF biopt kan de diagnose pemphigus gesteld worden.(5) Daarnaast wordt geadviseerd om standaard tegelijkertijd serologische diagnostiek in te zetten voor het aantonen van circulerende antistoffen tegen DSG1 en/of DSG3 (Figuur 1). Hiervoor wordt geadviseerd een anti-DSG1 en anti-DSG3 ELISA uit te voeren met bepaling van een titer van antistoffen om een patiënt te kunnen monitoren, de hoogte van de titer correleert over het algemeen met ziekteactiviteit. Bij negatieve DIF en positieve ELISA wordt geadviseerd het DIF biopt te herhalen en/of serum op te sturen naar het UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten voor verdere analyse van de pathogeniciteit van de antistoffen. Bij een hoge klinische verdenking op PNP wordt geadviseerd de diagnose te bevestigen of uit te sluiten middels een immunoblot en immunoprecipitatie om antistoffen tegen envoplakine, periplakine en A2ML1 te detecteren. Tevens kan een aanwijzing voor PNP gezien worden door middel van indirecte immunofluorescentie met serum van de patiënt met rattenblaas als substraat. De specifieke PNP diagnostiek met immunoblot en immunoprecipitatie kan alleen in het UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten uitgevoerd worden.(4,6)

### Behandeling

Pemphigus betreft een ernstige en levensbedreigende aandoening die prompte behandeling noodzaakt, zowel met systemische immunosuppressiva als lokale therapie middels adequate wond- en huidzorg. In 2020 is een nieuwe Europese richtlijn voor de behandeling van pemphigus verschenen.(7) Het behandeldoel van pemphigus is veel veranderd in de afgelopen decennia;

complete remissie binnen 6 maanden is een bereikbaar behandeldoel geworden met de behandeling met rituximab. Bij matige tot ernstige pemphigus vulgaris wordt rituximab beschouwd als eerste keus behandeling. Er is sprake van een window of opportunity voor optimale vroegtijdige behandeling om toekomstige relapses te voorkomen met een gerapporteerde 5- en 7-jaar ziektevrije overleving zonder prednison van 76.7% en 72.1%.<sup>(8)</sup> Daarnaast is vaak maatwerk nodig op basis van ziekteactiviteit en (prognostische) serologische biomarkers van anti-DSG1 en DSG3 ELISA titers.<sup>(9)</sup> Huidige klinische studies richten zich op een persoonlijke behandelstrategie met rituximab voor patiënten met pemphigus vulgaris. Wat betreft de wond- en huidzorg verwijzen we naar hoofdstuk 7.

## Pemphigus vulgaris

Voor zowel milde (PDAI<15 en BSA <5%) als ernstige PV is de eerste keus behandeling rituximab met een inductietherapie met prednison 0,5-1,0 mg/kg/dag, afhankelijk van de ernst op te hogen tot 1,5 mg/kg/dag welke vervolgens over een periode van 3-5 maanden getracht wordt af te bouwen tot stoppen (Figuur 2). In geval van onvoldoende controle over de ziekte onder bovenstaande behandeling kan gekozen worden voor systemische/intraveneuze corticosteroiden in pulstherapie (bijvoorbeeld methylprednisolon iv 500 mg/dag gedurende 3 dagen of dexamethason 1,5 mg/kg puls gedurende 3 dagen). In geval van een contra-indicatie voor rituximab kan eenzelfde afbouwschema van prednison gecombineerd worden met een corticosteroid-sparend adjuvans (mycofenolaat mofetil tot 2 g/dag, azathioprine 1-2,5 mg/kg/dag). Er kunnen zich mogelijk antistoffen tegen rituximab ontwikkelen, te identificeren bij een incomplete B-cel depletie en onvoldoende dalende titers van anti-DSG1 en/of anti-DSG3 ELISAs. Prognostische factoren voor relapse na rituximab zijn een hoge initiële PDAI score (ziekte ernst) >45 en aanhoudende verhoogde ELISA titers bij maand 3.<sup>(9)</sup>

	rituximab iv
<b>M0</b>	1000 mg
<b>M<sup>1</sup>/<sub>2</sub></b>	1000 mg
<b>M6</b>	500/1000 mg*
<b>M12</b>	500/1000 mg*

Tabel 1. Rituximab doseringschema. M0=dag 0, M<sup>1</sup>/<sub>2</sub>=2 weken na start, M6=6 maanden na start, M12=12 maanden na start. \*Afhankelijk van aan/afwezigheid remissie of optreden van een recidief na aanvankelijke ziektecontrole.

## Pemphigus foliaceus

Voor milde PF (PDAI<15 en BSA <5%) kan als initiële behandeling dapson overwogen worden, te starten met 50 mg/dag en op te hogen op geleide van werking/bijwerkingen naar 1,5 mg/kg/dag (Figuur 2). Dit kan gecombineerd worden met systemische en topicale (klasse III/IV) corticosteroiden waarbij in acht moet worden genomen dat 50% van de patiënten die met dapson starten alsnog systemische corticosteroiden nodig hebben. Tevens is voor milde PF ook als eerste keus behandeling met rituximab beschikbaar (zie tabel 1). Bij ineffectiviteit dient alsnog overgestapt te worden op rituximab, afhankelijk van de ernst al dan niet in combinatie met lokale en systemische corticosteroiden.<sup>(7)</sup>

Bij ernstige PF is de eerste keus behandeling rituximab, met een inductietherapie met prednison 1 mg/kg/dag dat geleidelijk afgebouwd dient te worden in 3-5 maanden. Alleen bij een contra-indicatie voor rituximab wordt gekozen voor een ander adjuvans (mycofenolaat mofetil 2 g/dag, azathioprine 1-2,5 mg/kg/dag).

## Overige aandachtspunten behandeling pemphigus

Patiënten met pemphigus en dan met name PV zijn vatbaar voor secundaire infecties, enerzijds door het verlies van de huid- en slijmvliesbarrière en anderzijds door de benodigde immunosuppressiva. Het advies is dan ook om laagdrempelig te kweken op candida in de mond, HSV1/2 en VZV middels PCR op mond en slijmvliezen, en banale kweken indien er klinisch verdenking is op secundaire impetiginisatie. Bij positieve kweken dient gehandeld te worden naar bevinding en wat betreft HSV/VZV behandeld te worden met dosering voor immuungecompromitteerde patiënten. Bij snelle recidieven kan onderhoudsbehandeling/profylaxe overwogen worden.

## Organisatie van zorg

Gezien de zeldzaamheid van deze ziekten en de specifieke aandachtspunten bij rituximab-behandeling, zoals volledige B-cel-depletie en de gevolgen daarvan (waaronder vaccinaties volgens LCI richtlijn, risicomanagement en monitoring van ziekteactiviteit via serologische biomarkers), is geadviseerd patiënten met pemphigus te behandelen in academische ziekenhuizen. Patiënten met zeldzame vormen van pemphigus (IgA pemphigus of paraneoplastisch pemphigus) of kwetsbare populaties (kinderen, zwangeren) wordt geadviseerd ten minste eenmalig te verwijzen naar het landelijke expertisecentrum in Groningen, of een biopt voor DIF/serum in te sturen met een expertiseconsult voor specifieke bevestiging van de diagnose en advies. Het landelijke expertisecentrum heeft naast de rol als tertiair centrum de rol van het bewaken van de kwaliteit van diagnostiek en zorg, verzorgen van landelijke educatie aan professionals en voorlichting aan patiënten.

Er is een landelijk protocol van rituximab behandeling voor pemphigus vulgaris ontwikkeld door het UMCG Expertisecentrum voor Blaarziekten. In de huidige praktijk worden de rituximab infuusbehandelingen voornamelijk uitgevoerd in academische ziekenhuizen met ervaring in behandeling van pemphigus vulgaris. Vanwege reisafstanden kan de behandeling op verzoek van de patiënt incidenteel ook uitgevoerd in perifere ziekenhuizen, volgens het protocol en in overleg met de behandelend dermatoloog.

Er is geen internationale richtlijn met adviezen over controlefrequentie voor oculaire of KNO betrokkenheid bij pemphigus vulgaris. Follow-up voor oculaire betrokkenheid wordt geadviseerd bij klachten. Na initiële diagnose lijkt het op indicatie bij klachten zinvol om KNO controles na 3, 6 en 12 maanden te verrichten, en daarna gedurende 5 jaar jaarlijks. Vervroegde controle tijdens een exacerbatie elders op of in het lichaam lijken eveneens zinvol, waarbij de controlecyclus van voren af aan wordt hervat.

## Aanbevelingen

Pemphigus vulgaris en foliaceus zijn zeldzame aandoeningen, maar potentieel ernstig. Geadviseerd wordt deze patiënten te verwijzen naar een academisch ziekenhuis of landelijk expertisecentrum.

Voor bevestiging van de diagnose pemphigus wordt geadviseerd zowel een lesionaal biopt (rand blaar) voor histopathologie en een perilesionaal biopt voor directe immunofluorescentie te verrichten.

Bij een klinische verdenking op pemphigus en positieve directe immunofluorescentie wordt geadviseerd anti-DSG1 en anti-DSG3 ELISA te verrichten voor een antistof titer, daarna te herhalen tijdens follow-up voor monitoring van ziekteactiviteit.

Anti-CD20 monoklonaal antilichaam rituximab is geregistreerd als eerste keus behandeling voor matige tot ernstige pemphigus vulgaris. Geadviseerd wordt in een vroegtijdig stadium van de ziekte behandeling met rituximab te starten.

## Pemfigoïd

Pemfigoïd omvat een heterogene groep van subepidermale auto-immuun blaarziekten van de huid en mucosa, die gekenmerkt worden door autoantilichamen tegen hemidesmosomale eiwitten in de epidermale basaalmembraanzone. Een onderscheid wordt gemaakt tussen subtypen van pemfigoïd die voornamelijk huidbetrokkenheid laten zien (oa. bulleus pemfigoïd en nonbulleus pemfigoïd) en subtypen met voornamelijk betrokkenheid van de slijmvliezen (slijmvliespemfigoïd). Zeldzamere subtypen van pemfigoïd zijn epidermolysis bullosa acquisita, anti-p200 pemfigoïd, lineaire IgA ziekte, lichen planus pemfigoïdes en de gelokaliseerde cicatriciële variant Brunsting-Perry pemfigoïd. Ondanks overeenkomsten in de klinische kenmerken en histopathologie van subtypen van pemfigoïd, kunnen de symptomen, antigenen, prognose en behandeling verschillen.

## Bulleus pemfigoïd

### Introductie

Bulleus pemfigoïd (BP) is de meest voorkomende auto-immuun blaarziekte van de huid en slijmvliezen en komt vooral voor bij ouderen. De pathofysiologie van de auto-immuunziekte BP berust op een verlies van tolerantie van het immuunsysteem door veroudering en activatie van een immuunrespons. Bij BP zijn autoantilichamen gericht tegen de hemidesmosomale eiwitten BP180 en BP230. Bulleus pemfigoïd heeft een sterke associatie met neurodegeneratieve aandoeningen (bij geschat 20-50% oa. dementie, multiple sclerose), een verhoogde mortaliteit en kan een ernstige impact hebben op de kwaliteit van leven met intense jeuk.

### Epidemiologie

BP ontwikkelt zich vaak bij ouderen boven 70 jaar, de gemiddelde leeftijd ligt in Europa rond 80 jaar.(10) De incidentie van BP neemt toe en wordt geschat tussen 6 en 43 nieuwe casus per miljoen personen per jaar. Mogelijke uitlokkende medicijnen van BP zijn diuretica (spironolacton, furosemide), recente glucoseverlagende dipeptidyl peptidase 4 remmers (vildagliptine, linagliptine) en immuuntherapie met checkpointremmers (PD-1, PD-L1).(1,11) Risicofactoren voor een slechtere prognose zijn hoge leeftijd, neurologische ziekte, slechte algemene conditie en langdurig gebruik van hoge-dosis corticosteroiden.(12)

### Kliniek

Typische symptomen van BP zijn intense jeuk, urticariële plaques en een bulleuze huideruptie van pralgespannen blaren, zonder littekenvorming. Voorkeurslokalisaties zijn de flexor gebieden van extremiteiten, de binnenzijde van de bovenbenen en het abdomen. Mucosa zijn slechts bij 10% van de patiënten aangedaan en staan niet op de voorgrond, zoals bij slijmvliespemfigoïd (zie 6.3). Er kan sprake zijn van een prodromale fase van jeuk met mogelijk specifieke inflammatoire huidafwijkingen, echter bij circa 20% van de patiënten ontwikkelen zich geen blaren (nonbulleus pemfigoïd, zie 6.2).(13) De ernst van BP kan erg verschillen tussen gelokaliseerde blaren (ook geïnduceerd door trauma) en een gegeneraliseerde bulleuze eruptie met een zieke patiënt. Het teken van Nikolsky is afwezig bij pemfigoïd.

## Diagnostiek

Een huidbiopt voor histopathologie afgenomen van de rand van een (verse) blaar is geschikt voor bepaling van het splijtingsniveau, echter niet bevestigend voor de diagnose BP. Typische kenmerken zijn een subepidermale splijting met een infiltraat met voornamelijk eosinofielen. Valkuilen kunnen zijn re-epithelialisatie van een oude blaar of aspecifieke afwijkingen zoals eosinofiele spongiose, voornamelijk bij nonbulleuze laesies.

De optimale diagnostiek voor bevestiging van BP is detectie van specifieke autoantilichamen met zowel een huidbiopt voor directe immunofluorescentie (DIF) én serologische diagnostiek, door middel van indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten huid (IIF SSS). Het gelijktijdig verrichten van DIF en IIF SSS bereikt >98% sensitiviteit voor BP en is daarom aangeraden voor de initiële diagnostiek (figuur 1).(14) Met recent voorgestelde diagnostische criteria voor bulleus en nonbulleus pemfigoïd kan de diagnose gesteld worden bij 2 uit 3 aanwezige criteria: 1) kliniek met jeuk en/of voornamelijk blaren op de huid, 2) positief biopt voor DIF met lineaire aankleuring van IgG en/of C3 langs de basaalmembraanzone (BMZ) in een n-serratiepatroon, en 3) positieve serologie met aankleuring van IgG in het dak (epidermaal) van IIF SSS.(14) Andere diagnostische methoden kunnen bijdragen in het bevestigen van de diagnose, zoals IIF op apenslokdarm.

Een biopt voor DIF dient afgenomen te worden van perilesionale nonbulleuze huid: in een radius van 1-2 cm naast een blaar, een biopt met een blaar kan een vals-negatieve uitkomst geven. Bij BP is een lineaire afzetting van IgG en mogelijk C3c en/of IgA zichtbaar langs de epidermale basaalmembraanzone in een n-serratiepatroon, te onderscheiden van een ander lineair u-serratiepatroon bij het pemfigoïd subtype epidermolysis bullosa acquisita.(15) Bij serologisch onderzoek door middel van IIF SSS wordt bij BP een epidermale aankleuring gezien van IgG en/of IgA. Een dermale aankleuring wijst op een zeldzamere variant van pemfigoïd en behoeft verdere specifieke (serologische) analyse in een referentiecentrum (UMCG). De serologische test ELISA voor BP180 NC16A is van toegevoegde waarde voor het monitoren van ziekteactiviteit in reeds bevestigde patiënten, vanwege regelmatig vals-positieve uitkomsten is deze test alleen niet geadviseerd voor het stellen van de diagnose.(14)

## Behandeling

BP is een chronisch recidiverende ziekte met een beloop van mogelijk maanden tot jaren. Drug-induced BP kan sneller herstellen na staken van het medicijn. De behandeling van BP is afhankelijk van de ernst van BP, comorbiditeiten en contra-indicaties bij de mogelijk kwetsbare oudere patiënt. Doel van behandeling is reductie van de huidruptie en jeuk, voorkomen van recidief en minimaliseren van neveneffecten van de behandeling. De eerste gevalideerde opties in behandeling zijn 1) topicale corticosteroiden (clobetasol 0,05% crème) dagelijks 20-30 gram aangebracht op het gehele lichaam behoudens gelaat (kaak tot teen) en met afbouwschema in 4 maanden (zie tabel 2), of 2) orale corticosteroiden in een startdosering van 0,5mg/kg/dag bij mild tot matige BP tot 0,75mg/kg/dag bij ernstige BP, met een afbouwschema van 4 tot 6 maanden (figuur 3).(12) Doseringen van orale corticosteroiden onder 0,3 mg/kg/dag en boven 0,75mg/kg/dag zijn niet bewezen effectief. De toepassing van clobetasol crème van kaak-teen kan ook gebruikt worden als adjuvante therapie naast orale corticosteroiden. Een behandelstrategie met topicale corticosteroiden en doxycycline 200mg/dag valt te overwegen bij milde tot matige BP met een contra-indicatie voor orale corticosteroiden. Weinig hoge kwaliteit

evidence is aanwezig over adjuvante corticosteroïd-besparende immuunsuppressiva voor BP, de keuze is mede gebaseerd op patiëntkarakteristieken (met name leeftijd), comorbiditeiten zoals diabetes mellitus, hart-en-vaatziekte) en contra-indicaties. Therapeutische opties zijn 1) dapson 50-150 mg/dag, 2) methotrexaat 7,5-15 mg/dag, 3) azathioprine 50-200 mg/dag, of 4) mycofenolaat mofetil tot 2g/dag. In figuur 3 is zijn therapeutische opties en afwegingen weergegeven. Rituximab is minder effectief voor pemfigoïd dan voor pemphigus vulgaris, maar kan toegepast worden voor therapieresistente patiënten of bij contra-indicaties voor andere immuunsuppressiva. Factoren om rekening mee te houden zijn osteoporoseprofylaxe bij langdurig gebruik van corticosteroïden, verstoorde glucoseregulatie of iatrogene diabetes, verhoogd infectierisico en potentiële neveneffecten van systemische immuunsuppressie.

Behandelingscategorie	Maand 1	Maand 2	Maand 3	Maand 4
Geen blaren of < 10 blaren*	20g 1x per dag	20g om de dag	20g 2x per week	20g 1x per week
> 10 blaren*	30g 1x per dag	30g om de dag	30g 2x per week	30g 1x per week

Tabel 2. Afbouwschema clobetasol 0,05% crème kaak-teen applicatie voor bulleus pemfigoïd. \*aantal blaren in voorgaande 3 dagen. Afbouwschema na 4 maanden te staken.

## Organisatie van zorg

Vanwege de vaak oudere kwetsbare populatie van patiënten met pemfigoïd is samenwerking met de huisarts of specialist ouderengeneeskunde essentieel, afhankelijk van de situatie gecombineerd met thuiszorg voor wondzorg en de toepassing van de lokale therapie (clobetasolcrème).

Voor patiënten met zeldzame vormen van pemfigoïd (slijmvliespemfigoïd, lineaire IgA dermatose, anti-p200 pemfigoïd, epidermolysis bullosa acquisita) of kwetsbare populaties (kinderen, zwangeren) wordt sterk geadviseerd te verwijzen naar het landelijke expertisecentrum in Groningen of een academisch centrum met beschikbaarheid van diagnostiek en expertise in behandeling.

## Aanbevelingen

Geadviseerd wordt de diagnose BP te bevestigen met standaard een perilesionaal biopt voor directe immunofluorescentie en serologisch onderzoek middels indirecte immunofluorescentie (bij voorkeur) op zoutgespleten huid.

Controleer mogelijk uitlokkende medicatie voor BP, waaronder DPP-4 remmers, diuretica, ACE remmers en anti-PD1/PDL1 immunotherapie.

Geadviseerd wordt om anti-BP180 NC16A ELISA te gebruiken tijdens follow-up voor monitoring bij een bevestigde diagnose BP voor monitoring van ziekteactiviteit.

De eerste keus in behandeling van BP is topicaal clobetasolcrème van kaak-teen volgens een langdurig afbouwschema, of orale corticosteroiden met startdosis 0,5mg/kg/dag.

Behandeling van patiënten met ernstige, refractaire of zorgbehoefte BP wordt geadviseerd in een academisch ziekenhuis of landelijk expertisecentrum.

# Nonbulleus pemfigoïd

## Introductie

Nonbulleus pemfigoïd is de term voor het subtype van pemfigoïd met immunopathologische kenmerken van BP met jeuk, maar zonder aanwezigheid van blaren. Overeenkomstig met BP, komt nonbulleus pemfigoïd voornamelijk voor op hogere leeftijd. Patiënten kunnen zich presenteren met chronische jeuk en diverse nonbulleuze inflammatoire huidafwijkingen, waardoor nonbulleus pemfigoïd een potentieel lange diagnostische vertraging heeft. Klinische en histologische kenmerken kunnen overeenkomsten laten zien met eczeem of een geneesmiddelenreactie, bevestigend voor de diagnose is detectie van specifieke auto-antistoffen in huid en/of serum.

## Epidemiologie

In diverse studies wordt het voorkomen van nonbulleus pemfigoïd geschat op 20-25% van de patiënten met pemfigoïd. De gemiddelde leeftijd is boven 70 jaar, de associaties zoals in BP met medicatie of neurodegeneratieve ziekte is nog niet bevestigd. (13,14,16) circa 10-15% van de patiënten met nonbulleus pemfigoïd ontwikkelen zich blaren gedurende het ziektebeloop. (13,16)

## Kliniek

De klinische symptomen kunnen grote overeenkomsten vertonen met andere inflammatoire dermatosen. Vrijwel alle patiënten hebben matige tot ernstige (chronische) jeuk, met of zonder primaire efflorescenties. De meest voorkomende huidafwijkingen zijn erythemateuze papels, excoriaties, urticariële papels en plaques of eczemateuze laesies. (13) Nonbulleus pemfigoïd kan daarmee een onderliggende oorzaak zijn van pruritus.

## Diagnostiek

De diagnostiek van nonbulleus pemfigoïd komt overeen met BP (6.1) en omvat een combinatie van een huidbiopt voor DIF en serologie, echter kan het stellen van de diagnose uitdagend zijn. In afwezigheid van blaren is het advies om een biopt voor DIF van lesionale (aangedane) huid af te nemen. Vergeleken met BP is een huidbiopt voor DIF minder sensitief en kan de diagnose frequent gesteld worden op basis van serologie met positieve IIF SSS. (14) Een lesionaal huidbiopt voor histopathologie laat vaak aspecifieke kenmerken zien van een eosinofiele dermatitis met mogelijk eosinofiele spongiose of oplijning van van eosinofiele langs het grensvlak, niet te onderscheiden van een geneesmiddelenreactie of eczeem en geen bevestiging voor de diagnose nonbulleus pemfigoïd.

## Behandeling

Adviezen voor behandeling van nonbulleus pemfigoïd komen overeen met BP.

## Aanbevelingen

Nonbulleus pemfigoïd behoort tot de differentiële diagnose van jeuk bij ouderen, met of zonder huidafwijkingen.

Voor het stellen van de diagnose NBP is geadviseerd om standaard een lesionaal biopt voor directe immunofluorescentie en serologisch onderzoek te verrichten middels indirecte immunofluorescentie op zoutgespleten huid.

Behandeling van NBP komt overeen met de therapeutische adviezen voor BP.

# Slijmvliespemfigoïd

## Introductie

Slijmvliespemfigoïd (Engelse term mucous membrane pemphigoid, MMP) is de naam van de groep van subepidermale auto-immuunblaarziekten met voornamelijk slijmvliesbetrokkenheid. Eén of meerdere slijmvliezen kunnen aangedaan zijn met mogelijk verlittekening tot gevolg. Net als andere vormen van pemfigoïd wordt MMP gekenmerkt door circulerende auto-antistoffen gericht tegen structurele eiwitten in het hemidesmosoom in de epidermale basaalmembraanzone (BMZ), waaronder BP180, BP230 en specifiek laminine 332. De prognose en behandeling van MMP zijn afhankelijk van de ernst en uitgebreidheid van de ziekte.

## Epidemiologie

MMP komt voornamelijk voor bij ouderen, de gemiddelde leeftijd ten tijde van de diagnose ligt tussen de 60 en 80 jaar. De incidentie van MMP in Duitsland en Frankrijk wordt geschat op 1-2 gevallen per miljoen per jaar. De berekende prevalentie van MMP in Duitsland in 2014 was 25 gevallen per miljoen inwoners met een voorkeur voor het vrouwelijke geslacht (17). Een associatie met maligniteit werd in een recente case series gezien bij 14%, waarbij het risico significant verhoogd is bij patiënten met specifieke antistoffen tegen laminine 332 (35%).(18)

## Kliniek

Bij MMP wordt onderscheid gemaakt tussen monosite (één) en multisite (meerdere) betrokkenheid van mucosa.(19) De klinische presentatie wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van erytheem, erosies, ulceratie, blaren en littekenvorming.(18) De orale mucosa is het vaakst aangedaan in MMP (85%), waaronder de gingiva, buccale mucosa en palatum. Klinisch kunnen erosies, erytheem of blaren worden geobserveerd, resulterend in pijnklachten en moeite met eten. Desquamatieve gingivitis kan variëren van gelokaliseerd erytheem tot uitgebreide inflammatie met blaren of ulceratie. Naast MMP kan desquamatieve gingivitis ook gezien worden bij pemphigus vulgaris en orale lichen planus. Oculaire betrokkenheid in MMP (30-60%) wordt gekenmerkt door symblepharon, fornix verkorting en trichiasis. Hoewel unilaterale betrokkenheid van de conjunctiva mogelijk is, komt het voornamelijk bilateraal voor. Branderigheid, zandkorrelgevoel, roodheid en verminderde visus worden geregeld vermeld. In ernstige gevallen kan oculaire betrokkenheid in MMP leiden tot blindheid. Andere slijmvliezen kunnen aangedaan zijn, zoals de genitalia (25%), nasale mucosa (20-40%) en in zeldzamere gevallen de faryngeale en laryngeale mucosa (5-20%) en oesophagus (5-15%). Ook de huid kan aangedaan zijn in MMP, maar dit staat niet op de voorgrond. Mild tot matig MMP wordt gekenmerkt door afwijkingen beperkt tot de orale mucosa, terwijl ernstig MMP gepaard gaat met betrokkenheid van de conjunctiva, larynx, farynx, oesophagus of genitalia.(20)

## Oculaire betrokkenheid MMP

MMP gaat tot 70% gepaard met oogheelkundige afwijkingen, die in 20% kunnen leiden tot bilaterale blindheid en een ernstig visus verlies in 30% van de gevallen. Oculaire MMP begint meestal met een rood oog en een persisterende conjunctivitis die niet reageert op lokale therapie of met een cicatriciële entropion en/of trichiasis. In ongeveer 30% van de gevallen is er sprake van een acute conjunctivitis en limbitis waardoor verlittekening van de conjunctiva en

epithelialisatie problemen van de oppervlakte van de cornea ontstaan die de visus acuut kunnen bedreigen. In 20% van de gevallen is er sprake van een niet genezend epitheeldefect van de cornea met een zeer slechte visuele prognose. Bij de overige groep patiënten is er sprake van een mildere chronische ontsteking met verlittekening. Bij MMP treedt de verlittekening meestal als eerste nasaal op waarbij de plica en de carunkel verstrijken. Andere symptomen in volgorde van progressie zijn subepitheliale reticulair fibrose, infiltratie van de tarsale en bulbaire conjunctiva, verkorting van de fornices, symblefaronvorming, cicatriciëel entropion gevolgd door een ankyloblefaron en uiteindelijk keratinisatie van het hele oog oppervlak waardoor dat een leerachtig droog aspect krijgt. Om de ernst van de oculaire MMP te graderen kan gebruik worden gemaakt van de gevalideerde Cicatrising Conjunctivitis Assessment tool.(21)

## KNO betrokkenheid MMP

Uitbreiding van MMP naar de larynx is zeldzaam. Larynxsymptomen kunnen als volgt worden ingedeeld: Graad 0 = geen betrokkenheid van de larynx, Graad 1 = asymptomatische larynxbetrokkenheid, Graad 2 = dysfonie als gevolg van laryngeale betrokkenheid, Graad 3 = dysfagie als gevolg van laryngeale betrokkenheid, Graad 4a = gecompromitteerde luchtweg als gevolg van laryngeale betrokkenheid, en Graad 4b = door laryngeale betrokkenheid ernstig gecompromitteerde luchtweg die tracheotomie vereist.(22) De diagnose wordt klinisch gebaseerd op presentatie en bevindingen van histologisch en serologische onderzoek, en directe immunofluorescentiemicroscopie (zie diagnostiek).

Er is meer tijd nodig om de laryngeale lokalisatie onder controle te krijgen dan de extra-laryngeale uitbreiding ( $P = 0.02$ ). Vroege herkenning van laryngeale uitbreiding zal een vroege start van geavanceerde systemische behandeling mogelijk maken die de onomkeerbare effecten van littekens kan voorkomen.(23)

## Diagnostiek

De diagnose MMP wordt gesteld op basis van de klinische bevindingen in combinatie met de detectie van auto-antistoffen gericht tegen de BMZ door middel van directe immunofluorescentiemicroscopie (DIF) of indirecte immunofluorescentie microscopie (IIF).(24) Een lesionaal biopt voor histopathologie geeft vaak specifieke afwijkingen of tekenen van ulceratie, het kan bijdragend zijn binnen de differentiële diagnose met bijvoorbeeld orale lichen planus. Een perilesionaal slijmvliesbiopt voor DIF is de gouden standaard voor de diagnose van MMP waarbij lineaire depositie van IgG en/of IgA en complement C3 langs de BMZ wordt gezien.(25) Indien onuitvoerbaar kan het biopt ook van de niet-aangedane mucosa worden afgenomen, bijvoorbeeld gezonde buccale mucosa 1cm vanaf de mondhoek. Bij een negatieve DIF uitslag wordt geadviseerd het biopt te herhalen op een andere lokalisatie of van de niet-aangedane huid.(20) Circulerende autoantistoffen, voornamelijk IgG maar ook IgA, kunnen aangetoond worden door middel van IIF op humane zout-gespleten huid. Vergeleken met bulleus pemfigoïd heeft MMP lagere titers van circulerende autoantistoffen. Bij een bevestigde diagnose MMP wordt geadviseerd serologisch onderzoek naar antistoffen tegen laminine 332 te verrichten, vanwege een significant verhoogde associatie met maligniteit (bij 25-35% van MMP patiënten) en indicatie voor screening

Voor oculair MMP is het advies om een gelijktijdige afname van biopten van conjunctiva, (buccale) mucosa en huid te verrichten voor het uitvoeren van DIF. Er kan voor gekozen worden

eerst DIF van (gezonde) buccale mucosa en huid te verrichten om MMP te bevestigen, als volgende stap indien negatief een biopt van conjunctiva. Indien mogelijk wordt de biopsie van de conjunctiva uit een niet ontstoken gebied. De conjunctivale DIF zou ook een kleuring voor fibrinogeen moeten bevatten om lichen planus te detecteren. Routine histopathologie van het conjunctiva biopt kan sarcoïdose of OSSN uitsluiten als oorzaak van de klachten. Positieve serologische tests van IIF of detectie van specifieke antilichamen tegen epitheliale BMZ-proteïnen zijn zeer suggestief voor oculaire MMP, mits de oogheekundige symptomen daar ook bij passen. Als de DIF en serologie negatief zijn en alle andere oorzaken voor een verlittekenende conjunctivitis zijn uitgesloten, dan kan alsnog de diagnose oculair MMP worden gesteld met de aantekening dat als het ziekteverloop tijdens de behandeling anders is dan verwacht alle bovengenoemde tests moeten worden herhaald.

## Behandeling

De nieuwe Europese richtlijn voor MMP adviseert bij mild tot matige ziekte als eerstelijnsbehandeling topicale corticosteroiden, dapson, methotrexaat of tetracycline (Figuur 4). Als tweedelijnsbehandeling worden orale corticosteroiden toegevoegd aan dapson of methotrexaat of overgegaan op azathioprine of mycofenolaatmofetil. Bij multisite of ernstig MMP is de geadviseerde eerstelijnsbehandeling dapson of cyclofosfamide in combinatie met orale corticosteroiden, gevolgd door rituximab, intraveneus immunoglobuline en uiteindelijk anti-TNF-alfa inhibitors. (20,26)

## Organisatie van zorg

De behandeling en monitoring van MMP vergt een multidisciplinaire aanpak in gespecialiseerde centra, in samenwerking tussen een afdeling dermatologie en oogheelkunde, KNO en MKA. Nieuwe afwijkingen op andere slijmvliezen kunnen zich ontwikkelen tijdens follow-up. Het wordt daarom aanbevolen om nieuw gediagnosticeerde patiënten te laten screenen door een oogarts en KNO-arts en ook gedurende de follow-up bij het ontstaan van klachten.

Voor patiënten met zeldzame vormen van pemfigoïd (slijmvliespemfigoïd, anti-laminine 332 slijmvliespemfigoïd, epidermolysis bullosa acquisita) of kwetsbare populaties (kinderen, zwangeren) wordt sterk geadviseerd te verwijzen naar een academisch centrum of het landelijke expertisecentrum in Groningen.

Er is geen internationale richtlijn met adviezen over controlefrequentie bij MMP. Na initiële diagnose lijkt het zinvol om controles na 3, 6 en 12 maanden te verrichten, en daarna gedurende 5 jaar jaarlijks. Vervroegde controle tijdens een exacerbatie elders op of in het lichaam lijken eveneens zinvol, waarbij de controlecyclus van voren af aan wordt hervat.

## Aanbevelingen

Vanwege de vaak lange diagnostische vertraging en potentiële complicaties wordt geadviseerd patiënten met (een verdenking op) slijmvliespemfigoïd te verwijzen naar een academisch ziekenhuis of landelijk expertisecentrum.

Voor het stellen van de diagnose slijmvliespemfigoïd wordt geadviseerd gelijktijdig biopten voor directe immunofluorescentie af te nemen van 1) aangedane mucosa, 2) aangedane of normaal ogende buccale mucosa, en 3) aangedane of normaal ogende huid.

Bij een bevestigde diagnose slijmvliespemfigoïd wordt geadviseerd serologisch onderzoek naar antistoffen tegen laminine 332 te verrichten vanwege een significant verhoogde associatie met maligniteit.

Systemische immuunsuppressieve therapie wordt geadviseerd in een vroegtijdig stadium te introduceren om complicaties van verlittekening te voorkomen.

# Dermatitis herpetiformis

## Introductie

Dermatitis herpetiformis (DH) is een chronische, jeukende polymorfe vesiculobulleuze huidaandoening geassocieerd met coeliakie en geïnduceerd door gluten. DH valt te beschouwen als een extraintestinale, cutane manifestatie van coeliakie en is gekenmerkt door granulaire IgA deposities in de dermale papillen en variabele aanwezigheid van enteropathie. Patiënten kunnen zich presenteren met sterke jeuk en symmetrisch verdeelde vesikels of bullae voornamelijk op de strekzijde van de ellebogen, knieën en billen. Het autoantigen van DH is epidermale transglutaminase (TG3), aanwezig in immunocomplexen met IgA autoantistoffen in de dermis. Een levenslang gluten-vrij dieet is aangewezen voor patiënten met DH. In 2021 is een Europese S2k richtlijn gepubliceerd over dermatitis herpetiformis.(27)

## Epidemiologie

DH is een zeldzame aandoening en de incidentie neemt af, terwijl tegenovergesteld de incidentie van coeliakie toeneemt door vroegtijdige herkenning en diagnostiek. De gemiddelde leeftijd van ontwikkeling van DH is rond 50 jaar, de geschatte prevalentie is tussen 10-75 casus per 100.000 inwoners. DH komt voornamelijk voor bij patiënten van Noord-Europese afkomst, er is een sterke genetische predispositie met human leukocyte antigen (HLA)-DQ2 of HLA-DQ8 haplotypen.(27)

## Kliniek

De polymorfe huidafwijkingen van DH bestaan uit symmetrisch verdeelde, mogelijk herpetiform gegroepede jeukende papels, erytheem, vesikels en kleine bullae voornamelijk op de ellebogen, strekzijde van de onderarmen, knieën en billen. Door de intense jeuk en krabben ontstaan vaak erosies, crustae of hyperpigmentatie. Naast deze kenmerkende (verticale) distributie kunnen huidafwijkingen ook elders voorkomen in het gezicht, op de scalp en bovenrug. Acrale purpura en petechieën kunnen een (eerste) uiting zijn van DH, mogelijk zichtbaar met een dermatoscoop. De mucosa zijn zelden betrokken. Gastrointestinale afwijkingen kunnen klinisch asymptomatisch verlopen, bij geschat 15-20% van patiënten met DH komen symptomen voor zoals bij coeliakie. Er is een risico op malabsorptie en ijzerdeficiëntie, en groeiachterstand bij kinderen.

## Diagnostiek

De diagnose DH kan gesteld worden indien de klinische kenmerken passend zijn, een kenmerkend histopathologie en een positief DIF biopt.(27) Kenmerkende histopathologische bevindingen voor DH in een lesionaal huidbiopt zijn neutrofiële micro-abcessen in de dermale papillae (conform IgA deposities) en mogelijk subepidermale blaarvorming. Diagnostisch voor DH is detectie van granulaire IgA deposities in de dermale papillae en langs de BMZ door middel van DIF op een perilesionaal huidbiopt afgenomen van een predilectie locatie. (28) In een minderheid kunnen fibrillaire en/of vasculaire deposities gezien worden bij DH. Alleen histopathologie kan DH niet voldoende onderscheiden van andere pemfigoïd varianten. In bloed kunnen circulerende IgA autoantilichamen gevonden worden tegen de twee transaminase enzymen (TGA2 en TGA3), bijdragend voor onderscheid in DD en het stellen van de diagnose DH.

Er wordt aangeraden bij iedere verdenking op DH tenminste één serologische test uit te voeren afhankelijk van beschikbaarheid: indirecte immunofluorescentie op apenslokdarm substraat voor detectie van IgA anti-endomysium antilichamen (EMA), of anti-TG2 IgA ELISA.(27) De anti-TG2 IgA ELISA wordt aanbevolen in de Nederlandse Richtlijn Coeliakie als eerste diagnostische test voor coeliakie.(29) IIF is geschikt voor screening en diagnose van DH door middel van detectie van IgA anti-endomysium antilichamen (EMA). Andere serologische onderzoeken zoals anti-TGA3 ELISA of anti-gliadine ELISA worden niet aangeraden of zijn niet meer beschikbaar. HLA typering of IgG-gebaseerde testen worden geadviseerd alleen bij bijzondere casus of IgA deficiëntie.

## Diagnostiek coeliakie, malabsorptie en comorbiditeiten

Elke patiënt met DH heeft coeliakie, meestal subklinisch en geschat bij 15-20% met symptomen. Daarom valt te overwegen dat patiënten met een nieuwe diagnose DH worden verwezen naar een MDL arts voor verdere diagnostiek en evaluatie van coeliakie. Daarnaast kunnen patiënten met een subklinisch CD malabsorptie ontwikkelen, met als gevolg anemie, gewichtsverlies en deficiënties in vitaminen en mineralen. Het is daarom aangeraden om de nutritionele status te beoordelen bij een diagnose van DH, door middel van een volledig bloedbeeld en serum ferritine. Een DEXA scan is niet routinematig geadviseerd.(27)

Dermatologen kunnen deze analyse van malabsorptie in eigen beheer doen, of met follow-up bij een MDL arts / huisarts.

Andere auto-immuunziekten kunnen frequenter voorkomen bij patiënten met DH, het meest voorkomend (subklinische) auto-immuun thyreoïditis. Het is aangeraden te screenen door middel van meting van TSH. Vanwege de samenstelling in een glutenvrij dieet met mogelijk meer zout, vet of suiker is er een verhoogd cardiovasculair risico en monitoring geadviseerd.

## Behandeling

Een levenslang glutenvrij dieet is aangewezen voor patiënten met DH, de belangrijkste behandeling en te starten na afronding van de diagnostiek. Vanwege het belang van goede uitvoering van een glutenvrij dieet is begeleiding van een diëtist wenselijk. Het effect van een glutenvrij dieet is verwacht na 6 tot 24 maanden. Ondersteunende symptomatische behandeling bestaat uit lokale corticosteroïden, antihistaminica tegen jeuk en voornamelijk dapson. Dapson is de meest efficiënte symptomatische behandeling voor de huidafwijkingen en jeuk, het effect op jeuk kan al na 3-4 dagen optreden. Het is aangeraden een G6PD screening te verrichten voor start dapson. Indien dit niet mogelijk is, dan wordt geadviseerd dapson in opbouwende dosering te starten (start 25-50mg/dag, opbouwen tot maximaal 200mg/dag) tot een minimale onderhoudsdosering is gevonden, op basis van symptomen en dosisafhankelijke bijwerkingen. Bij onvoldoende effect van dapson >150mg/dag dient de diagnose te worden heroverwogen. Een zeldzame bijwerking (1%) is dapson hypersensitiviteit syndroom, in de eerste 2-6 weken van behandeling met mogelijk koorts, toxicodermie, nier- of leverfalen, lymfadenopathie en eosinofilie. Frequentie labcontroles zijn aangewezen voor mogelijke hypo- of agranulocytose in de eerste 3 maanden van behandeling. Alternatieve therapie is duidelijk minder effectief, zoals sulfasalazine (1-4g/dag) of tetracycline icm nicotinamide.(27)

## Organisatie van zorg

Het is aangeraden om bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met DH te verwijzen naar een MDL arts voor beoordeling van gastro-intestinale symptomen bij CD, evaluatie van mate van enteropathie en eventuele duodenum bipten. De controlefrequentie bij DH is afhankelijk van de ernst van de symptomen en mogelijk mede bepaald door de labcontroles bij dapson. Bij kinderen kan de differentiële diagnose en (serologische) diagnostiek verschillen van volwassenen, het is aangeraden bij een verdenking op DH bij kinderen of voor behandeling te verwijzen naar een expertisecentrum.

## Aanbevelingen

Voor bevestiging van de diagnose DH is een positief perilesionaal DIF biopt op een DH predilectieplaats diagnostisch voor DH, de kenmerkende histopathologie ondersteunend voor de diagnose.

Bij een verdenking op DH is geadviseerd één serologische test uit te voeren: IIF voor IgA anti-endomysium antilichamen (EMA), of anti-TG2 IgA ELISA

Bij een bevestigde diagnose DH is geadviseerd patiënten te verwijzen naar een MDL-arts voor analyse van enteropathie. Daarnaast dient de nutritionele status en malaborptie gemonitord te worden.

De behandeling van voorkeur is een levenslang glutenvrij dieet (onder begeleiding van diëtist) en symptomatische behandeling met dapson, met zo nodig topicale corticosteroiden

## Adviezen zorg voor huid en slijmvliezen

### Algemene adviezen mondverzorging bij auto-immuun blaarziekten

Een goede mondverzorging is belangrijk, maar juist bij de kwetsbare orale mucosa is de reiniging van het gebit en de mondkeelholte tegelijkertijd ernstig bemoeilijkt. Vaak lukt het onvoldoende om de mondhygiëne op peil te houden vanwege pijn. Bovendien neemt de natuurlijke reiniging van de mond af en is de voeding door de patiënt aangepast naar zachte vloeibare voedingsmiddelen die veel suikers kunnen bevatten. Het doel van een goede mondzorg bij auto-immuun blaarziekten is om deze vicieuze cirkel te doorbreken. Bij onvoldoende reiniging wordt een alcoholvrije mondspoeling (chloorhexidine) aangeraden. Daarnaast is het advies om zachte, kleine tandenborstels te gebruiken en om te reinigen in de richting vanaf de overgang van gingiva naar de tand.

Tandheelkundige implantaten kunnen met goed succes worden toegepast bij patiënten met pemphigus of pemfigoïd. De kans op verlies van het implantaat of peri-implantitis is niet verhoogd. (8) Een kunstgebit wordt met name in de onderkaak vaak minder goed verdragen, daarom kan beter een implantaat-gedragen prothese worden vervaardigd. Overweeg hiervoor behandeling bij een Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde, verbonden aan de universitaire centra of grotere ziekenhuizen, vanwege de kwetsbaarheid van de orale mucosa bij het plaatsen van de implantaten en het vervaardigen van de prothese.

Er zijn geen wetenschappelijk bewijzen dat bepaalde voedingsmiddelen geassocieerd zijn met pemphigus of pemfigoïd. Bij pijnklachten in de mond wordt geadviseerd geen zure of scherpe spijsen, zoals citrusvruchten, tomaat of scherpe specerijen te gebruiken. Zonodig kan een pijnstillende gel vóór het eten worden aangebracht, bijvoorbeeld lidocaïne gel. Hiermee moet men wel voorzichtig zijn, de slijmvliezen kunnen dan ongemerkt beschadigd worden, bijvoorbeeld door een hard korstje.

Niet alleen AIBD kunnen mondafwijkingen geven, ook de frequent voorgeschreven immuunsuppressiva kunnen afwijkingen geven. Bij gebruik van prednison kan een gistinfectie, voornamelijk candida, in de mond ontstaan of een branderig gevoel in de mond. Deze infecties zijn goed te behandelen met anti-schimmelpreparaten, bij een prothese moet deze worden meebehandeld. Bij gebruik van methotrexaat kan een stomatitis of mucositis ontstaan.

### Algemene adviezen wondverzorging bij auto-immuun blaarziekten

Naast de medische behandeling van auto-immuun blaarziekten, is juiste wondzorg van groot belang. Wonden op huid en slijmvliezen veroorzaken pijn, jeuk en ongemak, waardoor wondgenezing belemmerd wordt. Daarnaast is de open huid een porte d'entree voor infecties. Voor iedere patiënt moet een individueel wondplan worden opgesteld. De wondzorg kan zeer uitdagend zijn, er kunnen grote oppervlakten op het lichaam aangedaan zijn, vaak in moeilijk te verbinden gebieden zoals oksels en liezen en daarnaast is de niet-aangedane huid vaak kwetsbaar. Vaak is extra pijnstilling nodig voor ernstige pijn en anticipatie-angst rondom de wondzorg. Een warme kamer, het kiezen van niet-adhesieve verbanden en afleiding kunnen verder helpen bij het reduceren van pijn. Adequate handhygiëne kan de kans op infectie verminderen.

Blaren bij AIBD kunnen het beste intact gelaten worden om secundaire huidinfectie te voorkomen. Wanneer blaren echter op een plek zitten waarbij ze toch zullen ruptureren, dan kan beter gekozen worden voor het gecontroleerd open maken. Hierbij dient een groot gat gemaakt te worden met een opzuignaald, waarna het vocht uit de blaar wordt gedrukt. Als het blaardak schoon is, dan hoeft het niet verwijderd te worden. Wonden, erosies, blaren en blaardaken moeten afgedekt worden met niet-adhesieve verbanden, die vochtige wondgenezing stimuleren, comfort geven, en beschikbaar zijn in grote maten. Siliconen en lipidocolloïd (schuim)verbanden (bijvoorbeeld Molnlycke en UrgoMedical) zijn hiervoor geschikt. Ook hydrofibers (bijvoorbeeld Aquacel) kunnen gebruikt worden. Als deze verbanden niet beschikbaar zijn, kan men kiezen voor een dubbele laag vetgazen om uitdroging en vastzitten in het wondbed te beperken. Bij het fixeren van het wondverband mag plakmateriaal niet direct op de huid toegepast worden. In plaats daarvan kan elastisch, op zichzelf hechtend windsel, katoenen buisverband, netverband of siliconen tape gebruikt worden.

Bij gebruik van siliconen of lipidocolloïde wondmaterialen kan de verbandwissel 3x per week worden uitgevoerd, bij het gebruik van vetgazen zullen deze vaker verwisseld moeten worden. Wanneer als eerste wondcontactlaag gekozen wordt voor een siliconengaas, dan kan dit meerdere dagen blijven zitten en hoeft alleen het absorberend verband vervangen te worden. Bij een verbandwissel dient het verband voorzichtig verwijderd te worden, zodanig dat de gerepithelialiseerde huid intact blijft en er geen nieuwe huidloslating ontstaat. Als (vet)gazen vastzitten in het wondbed, kunnen ze met een medical adhesive remover, water of paraffinevaseline producten losgeweekt worden. Bij een risico op huidschade is het beter het gaas te laten zitten en het bij genezing als een korst los te laten komen. Daarna worden de wonden en huid schoongemaakt, bijvoorbeeld door douchen of baden, of door het gebruik van wondspoelvoelstoffen, bijvoorbeeld met polyhexamethylene biguanide (PHMB). Bij huidinfectie kunnen topische antibiotica of antiseptica toegepast worden, die op het wondbed of indirect op het primaire wondverband worden aangebracht. Korsten en droge huid moeten behandeld worden met emollientia.

## Organisatie van zorg

Patiënten met auto-immuun blaarziekten die uitgebreide wondzorg nodig hebben, kunnen tijdens een opname behandeld worden in het UMCG expertisecentrum voor Blaarziekten. Daarnaast kan de wondzorg in een ander ziekenhuis of thuis door de thuiszorg uitgevoerd worden met ondersteuning op afstand door het verpleegkundig team van het expertisecentrum. Het is van groot belang dat er niet alleen een duidelijk wondplan wordt opgesteld dat aangepast kan worden afhankelijk van de status van huid en slijmvliezen, maar ook dat de juiste materialen in voldoende hoeveelheden aanwezig zijn.

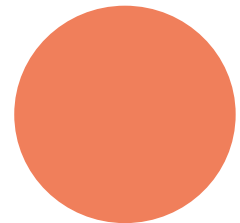
## Referenties

1. B. Horváth (ed). Autoimmune Bullous Diseases. Horváth B, editor. Cham: Springer International Publishing; 2022.
2. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. Vol. 394, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2019. p. 882–94.
3. Hébert V, Boulard C, Houivet E, Duvert Lehembre S, Borradori L, della Torre R, et al. Large International Validation of ABSIS and PDAI Pemphigus Severity Scores. Vol. 139, Journal of Investigative Dermatology. Elsevier B.V.; 2019. p. 31–7.
4. Zaheri F, Pas HH, Bremer J, Meijer JM, Bolling MC, Horvath B, et al. Paraneoplastic pemphigus: A detailed case series from the Netherlands revealing atypical cases. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022;
5. Giurdanella F, Diercks GFH, Jonkman MF, Pas HH. Laboratory diagnosis of pemphigus: direct immunofluorescence remains the gold standard. British Journal of Dermatology. 2016 Jul 27;175(1):185–6.
6. Poot AM, Diercks GFH, Kramer D, Schepens I, Klunder G, Hashimoto T, et al. Laboratory diagnosis of paraneoplastic pemphigus. British Journal of Dermatology. 2013 Nov;169(5):1016–24.
7. Joly P, Horvath B, Patsatsi, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020 Sep 1;34(9):1900–13.
8. Tedbirt B, Maho-Vaillant M, Houivet E, Mignard C, Golinski ML, Calbo S, et al. Sustained Remission Without Corticosteroids Among Patients With Pemphigus Who Had Rituximab as First-Line Therapy. JAMA Dermatol. 2024 Mar 1;160(3):290.
9. Mignard C, Maho-Vaillant M, Golinski ML, Balayé P, Prost-Squarcioni C, Houivet E, et al. Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-line Therapy. JAMA Dermatol. 2020 May 1;156(5):545.
10. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. The Lancet. 2013 Jan;381(9863):320–32.
11. Verheyden M, Bilgic A, Murrell D. A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid. Acta Dermato Venereologica. 2020;100(15):adv00224.
12. Borradori L, van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, et al. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022 Oct 1;36(10):1689–704.
13. Lamberts A, Meijer JM, Pas HH, Diercks GFH, Horváth B, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: Insights in clinical and diagnostic findings, treatment responses, and prognosis. J Am Acad Dermatol. 2019 Aug 1;81(2):355–63.

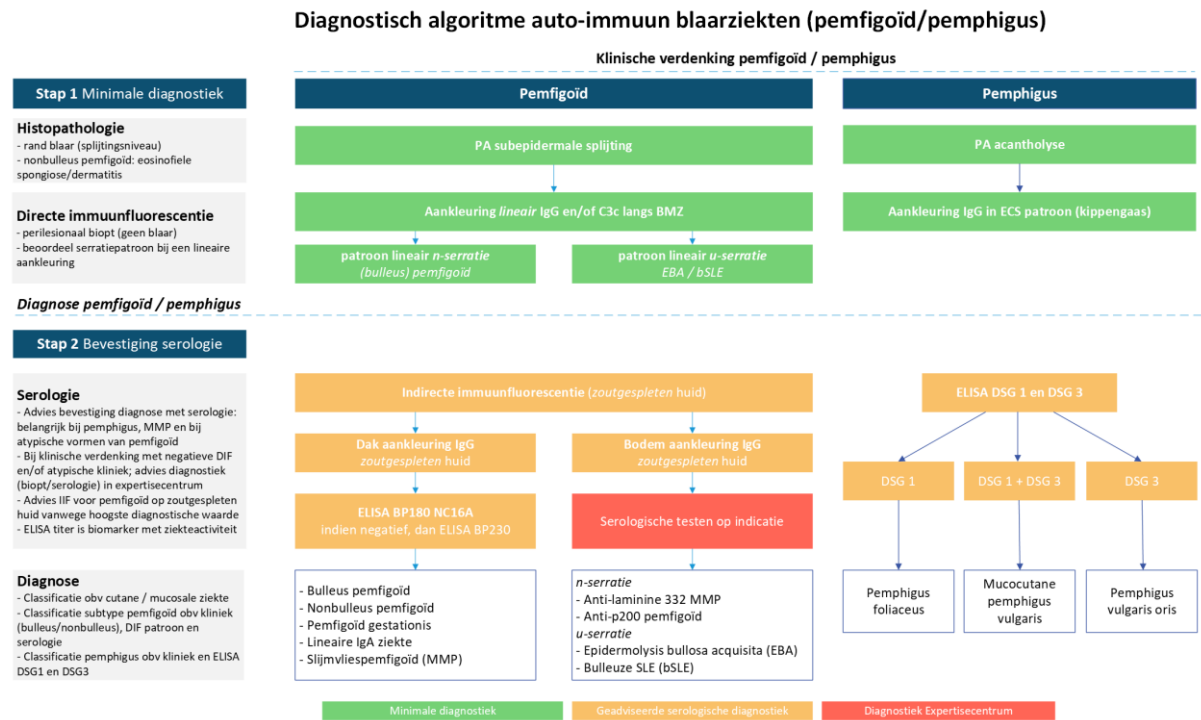
14. Meijer JM, Diercks GFH, de Lang EWG, Pas HH, Jonkman MF. Assessment of Diagnostic Strategy for Early Recognition of Bullous and Nonbullous Variants of Pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2019 Feb 1;155(2):158–65.
15. Meijer JM, Atefi I, Diercks GFH, Vorobyev A, Zuiderveen J, Meijer HJ, et al. Serration pattern analysis for differentiating epidermolysis bullosa acquisita from other pemphigoid diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Apr 1;78(4):754-759.e6.
16. Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: A systematic review. Vol. 78, *Journal of the American Academy of Dermatology.* Mosby Inc.; 2018. p. 989-995.e2.
17. Hubner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. Vol. 136, *J Invest Dermatol.* United States; 2016. p. 2495–8.
18. Rashid H, Meijer JM, Bolling MC, Diercks GFH, Pas HH, Horváth B. Insights into clinical and diagnostic findings as well as treatment responses in patients with mucous membrane pemphigoid: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jul 1;87(1):48–55.
19. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Sep;35(9):1750–64.
20. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2021 Sep 1;35(9):1750–64.
21. Ong HS, Minassian D, Rauz S, Mehta JS, Dart JK. Validation of a clinical assessment tool for cicatrising conjunctivitis. *Ocul Surf.* 2020 Jan;18(1):121–9.
22. Nash R, Hughes J, Kuchai R, Sandison A, Sandhu G. Assessment and management of laryngeal mucous membrane pemphigoid: our experience in six patients and a proposed severity scale. *Clinical Otolaryngology.* 2017 Jun;42(3):752–6.
23. Barmatz S, Baniel A, Eremenko R, Neiderman NNC, Wasserzug O, Sprecher E, et al. Laryngeal Pemphigoid Evolution and Response to Treatment. *Journal of Voice.* 2021 Feb;
24. Schmidt E, Rashid H, Marzano A V, Lamberts A, Di Zenzo G, Diercks GFH, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jul;
25. Rashid H, Meijer JM, Diercks GFH, Sieben NE, Bolling MC, Pas HH, et al. Assessment of Diagnostic Strategy for Mucous Membrane Pemphigoid. *JAMA Dermatol.* 2021 Apr;
26. Schmidt E, Rashid H, Marzano A v., Lamberts A, di Zenzo G, Diercks GFH, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid,

initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part II. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021 Oct 1;35(10):1926–48.

27. Görög A, Antiga E, Caproni M, Cianchini G, De D, Dmochowski M, et al. S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021 Jun 18;35(6):1251–77.
28. MEER JB. GRANULAR DEPOSITS OF IMMUNOGLOBULINS IN THE SKIN OF PATIENTS WITH DERMATITIS HERPETIFORMIS. AN IMMUNOFLUORESCENT STUDY. British Journal of Dermatology. 1969 Jul;81(7):493–503.
29. Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Coeliakie en glutengerelateerde aandoeningen [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 15]. Available from: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/coeliakie\\_en\\_dermatitis\\_herpetiformis/coeliakie\\_en\\_dermatitis\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/coeliakie_en_dermatitis_herpetiformis/coeliakie_en_dermatitis_-_startpagina.html)



**Figuur 1. Diagnostisch algoritme auto-immuun blaarziekten (pemfigoïd/pemphigus).**



**Figuur 2. Therapeutische adviezen pemphigus vulgaris/foliaceus**

Overzicht therapie pemphigus vulgaris / foliaceus			
	Mild	Matig	Ernstig
Gecombineerd met rituximab	prednison startdosis 0,5 - 1,0 mg/kg/dag in afbouwschema		Dosis 0,5-1,5 mg/kg/dag
Gecombineerd met orale CS	anti-CD20 mAb rituximab behandelcyclus		M0-M1/2 1000 mg i.v. M6-M12 500 mg i.v.
Bij beperkte huidafwijkingen	topicale CS		Lesionale applicatie
Milde PF, gecombineerd met topicale CS klasse III-IV	dapson		Dosis 50-200 mg/dag
Met orale CS, bij ineffectiviteit of contra-indicatie rituximab	mycopenolaat mofetil		Dosis tot 2000 mg/dag
Met orale CS, bij ineffectiviteit of contra-indicatie rituximab	azathioprine		Dosis tot 2,5 mg/kg/dag
Bij refractaire PV/PF			i.v. methylprednisolon / dexamethason Dosis 0,5-1g/dag / 100 mg/dag gedurende 3 dag/mnd
Bij refractaire PV/PF			HIVIG Dosis 2 g/kg 3-5 dagen/mnd
Bij refractaire PV/PF, potentiële ernstige bijwerkingen			cyclofosfamide Dosis 50-150 mg/dag
Bij refractaire PV/PF, potentiële ernstige bijwerkingen			immunoabsorptie indien beschikbaar
	1e keus	2e keus	3e keus

**Figuur 3. Therapeutische adviezen bulleus pemfigoïd**

Therapeutische adviezen bulleus pemfigoïd			
	Mild	Matig	Ernstig
Gedeelde 1e keus therapie. Thuiszorg vaak nodig	clobetasol crème 20g-30g/dag in afbouwschema 4 maanden		< 10 blaren: 20 gr/dag > 10 blaren: 30 gr/dag
Gedeelde 1e keus therapie. Frequent bijwerkingen, DM 2	prednison startdosis 0,5 mg/kg/dag in afbouwschema		Dosis 0,3-0,75 mg/kg/dag
Lage dosering vanwege oudere populatie	methotrexaat		Dosis 5-15 mg/wk
Intraveneuze toediening met behandelcyclus			rituximab
Bij jongere patiënt, let op cardiovasculaire risico	dapson		Dosis 50-150 mg/dag
Bij contra-indicatie prednison. Matige evidence	doxycycline		Dosis 200 mg/dag
Weinig evidence.		mycopenolaat mofetil	Dosis 500-2000 mg/dag
Kostbare behandeling, frequent bijwerkingen			HIVIG
Weinig evidence. Frequent bijwerkingen		azathioprine	Dosis 50-200 mg/dag
Strikte controle nodig, verhoogd risico blaascarcinoom			cyclofosfamide

1e keus
2e keus
3e keus

**Figuur 4. Therapeutische adviezen slijmvliespemfigoïd**

	Mild	Matig	Ernstig	
Mondspoeling / mondpaste	topicale corticosteroiden			Lesionale applicatie
Met adjuvante therapie of bij exacerbaties	prednison start 0,5-1,0 mg/kg/dag			Dosis 0,5-1,5 mg/kg/dag
Gecombineerd met topicale/orale CS. Controleer G6PD status.	dapson			Dosis 50-200 mg/dag
Icm topicale/orale CS, ook bij oculair MMP	methotrexaat			Dosis 7,5-15mg/wk
Icm topicale/orale CS, gunstig profiel bijwerkingen	mycofenolaat motefil			Dosis tot 2g/dag
Icm topicale/orale CS, ongunstig profiel bijwerkingen	azathioprine			Dosis 1,5-2,5 mg/kg/dag
Snel effect mogelijk bij ernstig of oculair MMP	cyclofosfamide			Dosis 2mg/kg/dag of i.v. 500mg puls/mnd
Bij ernstig en/of refractair (oculair) MMP	rituximab			M0-M1/2 1000 mg i.v. M6-M12 500 mg i.v.
Bij refractair MMP of contra-indicaties immuunsuppressiva	+ HIVIG			Dosis 2 g/kg 3-5 dagen/mnd
Bij refractair MMP, geen evidence	+ anti-TNF alpha			onbekend

1e keus	2e keus	3e keus
---------	---------	---------